

第4章 臨床への展望

1. ステロイドの免疫学的作用機序

皮膚疾患の病態を考える上で皮膚免疫が重要な働きを持ち、なかでも表皮角化細胞から産生されるサイトカインが大きな役割をもつことが明らかになってから、次々と表皮角化細胞から産生されるサイトカインが発見され、皮膚におけるサイトカインネットワークが判明してきている。

水疱性類天疱瘡を始め、自己免疫性疾患の治療の中心は現在ステロイドを用いた治療である。さらに、皮膚疾患の治療は外用剤を含めてステロイド剤を用いることが中心である。これまでにはステロイドの持つ免疫抑制作用、及び抗炎症作用は、1) サイトカインやプロテアーゼなどの炎症惹起分子の産生を抑制する、2) リポコルチンの産生を増加させ、phospholipase A₂の活性を抑制し、アラキドン酸の遊離を抑制する、3) 細胞の増殖、遊走を抑制し、単球減少、好酸球の減少、リンパ球の減少を起こす、4) 細胞の活性化、分化及びメデイエーターを修飾する、という作用から成ることはわかっていたが、これらの多彩な作用を統一的に説明する仮説はないといわれていた。しかし、最近の免疫学の進歩により、ステロイドのサイトカインに対する影響や核内レセプターに結合してからの反応が明きらかになってきた¹⁰¹⁾。

ステロイドは細胞内のグルココルチコイドレセプター(GCR)に結合し、ステロイド/GCR複合体を形成して核内に移動する。ステロイド/GCR複

合体の作用としては、AP-1とNF- κ Bを介する作用がわかってきた。ステロイド/GCR複合体は核内でAP-1に結合して、転写因子としてAP-1を必要とする、IL-2やIL-5の遺伝子発現を抑制する。またステロイド/GCR複合体は、IkBを産生してIkBとNF- κ Bの結合を増加させ、NF- κ Bの核内への移動を阻害し、IL-1、TNF- α といったサイトカインや、ICAM-1、VCAM-1といった接着分子の遺伝子の活性化を抑制して、発現を抑制する¹⁰¹⁾。ステロイドのサイトカイン産生抑制作用により、長期使用ではIL-12産生抑制がリンパ球からのIFN- γ 産生を抑制し、IL-4産生を増加させて、リンパ球のバランスをTh2タイプのリンパ球優位にしむけることが考えられ、注意が必要とされている。

2. シクロスポリン及びタクロリムスの作用機序

一方、現在臨床の場で使用されている免疫抑制剤であるシクロスポリン及びタクロリムスは、それぞれのレセプターとの複合体を形成し、カルシニューリンの酵素活性を阻害して、T細胞に特異的に存在し、IL-2遺伝子の転写の際に活性化され限定してはたらくNF-ATの核内への移行を阻害する。従って、これらの薬剤は、幅広く作用するステロイドと異なり、活性化されたT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IFN- γ の産生を抑制する。^{101)、102)}。このように、サイトカインへの作用レベルでの各薬剤の治療効果を理解することは今後さらに大切になると考えられる。

3. サイトカインの治療への応用

これまでサイトカイン自身を臨床で使用することは、抗腫瘍効果、抗ウイルス効果を期待して使用されることが多かったが、最近では炎症性疾患に対しても、サイトカインを用いた治療が検討されてきている。数あるサイトカインのなかでもTNF- α は、白血球の遊走を呼び起こし炎症を惹起させることから、炎症性疾患である関節リウマチや炎症性腸疾患において抗TNF- α 抗体を用いた治療が検討されてきている¹⁰³⁾、¹⁰⁴⁾。関節リウマチの治療においては短期使用での効果が認められたため、抗TNF- α 抗体の長期投与での効果が検討されている¹⁰⁴⁾。

炎症性皮膚疾患においては、尋常性乾癬がサイトカインによる治療が期待される疾患であるが、クローン病に対して抗TNF- α 抗体で治療を開始した尋常性乾癬患者が乾癬の皮疹も治癒したという報告がある¹⁰⁵⁾。尋常性乾癬の治療の目的では、抗TNF- α 抗体を投与するのではなく、サイトカインネットワークを利用してIL-10を投与することにより、TNF- α 及び他の炎症を拮げるサイトカインの産生を抑制し、尋常性乾癬の症状を和らげる試みもなされている¹⁰⁶⁾。TNF- α の働きを中心に、サイトカインネットワークを利用して、サイトカインはこのように治療に応用されてきている段階にあり、皮膚疾患においても今後TNF- α は重要なサイトカインである。TNF- α の産生機序をより良く知ることによって、皮膚疾患の治療に今後さらにサイトカインが応用され得ると考えられる。

今回、IFN及びIFN- γ とIL-1 α の組み合わせが表皮角化細胞のTNF- α 産生に与える影響を調べて、TNF- α をめぐるサイトカインネットワークをまたひとつ明らかにすることができた。今回の実験で、皮膚におけるTNF- α の産生促進を起こすサイトカインネットワークの理解が増し、今後の治療開発に役立てれば幸いである。

また水疱性類天疱瘡を含む多くの難治性皮膚疾患で、サイトカインが疾患形成に果たす役割は今だ判明していない。最近の研究により、水疱症の発症機序が明らかにされてきているとはいえ、サイトカインの疾患への関与は十分に解かってはおらず、未だに治療への応用は発展していない。治療法も模索中であり、最近抗生物質の一種であるテトラサイクリンが一部の水疱症に有効であることが認められているが、その奏効機序は明らかにされていない¹⁰⁷⁾。今後、さらにサイトカインがこれらの疾患の病態形成に果たす役割が明らかになり、現行のステロイド及び免疫抑制剤等以外の新たな治療が開発されることが期待され、今後の課題であると考えた。